Usage des antibiotiques et émergence de la résistance

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Equipe mobile transversale d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V

Déclaration des liens d'intérêts 2011 – 2015

- **Vice-président de la Spilf**
- **Intervenant au titre d'orateur**

  Janssen-Cylag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,

  Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica
- **Participation à des groupes de travail**

  Janssen-Cylag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Astra-Zeneca;, Eumedica
- **Invitation congrès/journées scientifiques**

  Janssen-Cylag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer, Astra-Zeneca, Eumédica

Antibiothérapie

3 intervenants

- **le patient**
- **la bactérie**
- **l'antibiotique**

- **Interactions avec :**
  - ✓ **le patient : toxicité**
  - ✓ **la bactérie :**
    - o **efficacité thérapeutique**
    - o **émergence/sélection de résistances**

Le monde bactérien

	bactéries	humains	facteur
Nb sur terre	5×10^{31}	6×10^{9}	10^{22}
Masse(tonne)	5×10^{16}	3×10^{8}	10^{8}
Tps génération	30 mn	30 ans	5×10^{5}
Durée sur terre	3.5×10^{9}	4×10^{6}	10^{3}

Comparées à l'homme les bactéries sont

- plus anciennes
- plus nombreuses
- mieux adaptées

La résistance aux antibiotiques

- **Résistance naturelle : existait bien avant utilisation ATB chez l'homme**
  - ✓ **Bactéries environnementales produisant des ATB**
  - ✓ **Habitants de l'île Malaïta (Archipel Salomon) "à l'abri » de la civilisation moderne sauf rares missionnaires"**

1 habitant sur 21 avait dans les selles une souche de *E.coli* avec plasmide de résistance à la streptomycine

(***Etude anthropologique, Harvard, 1968***)

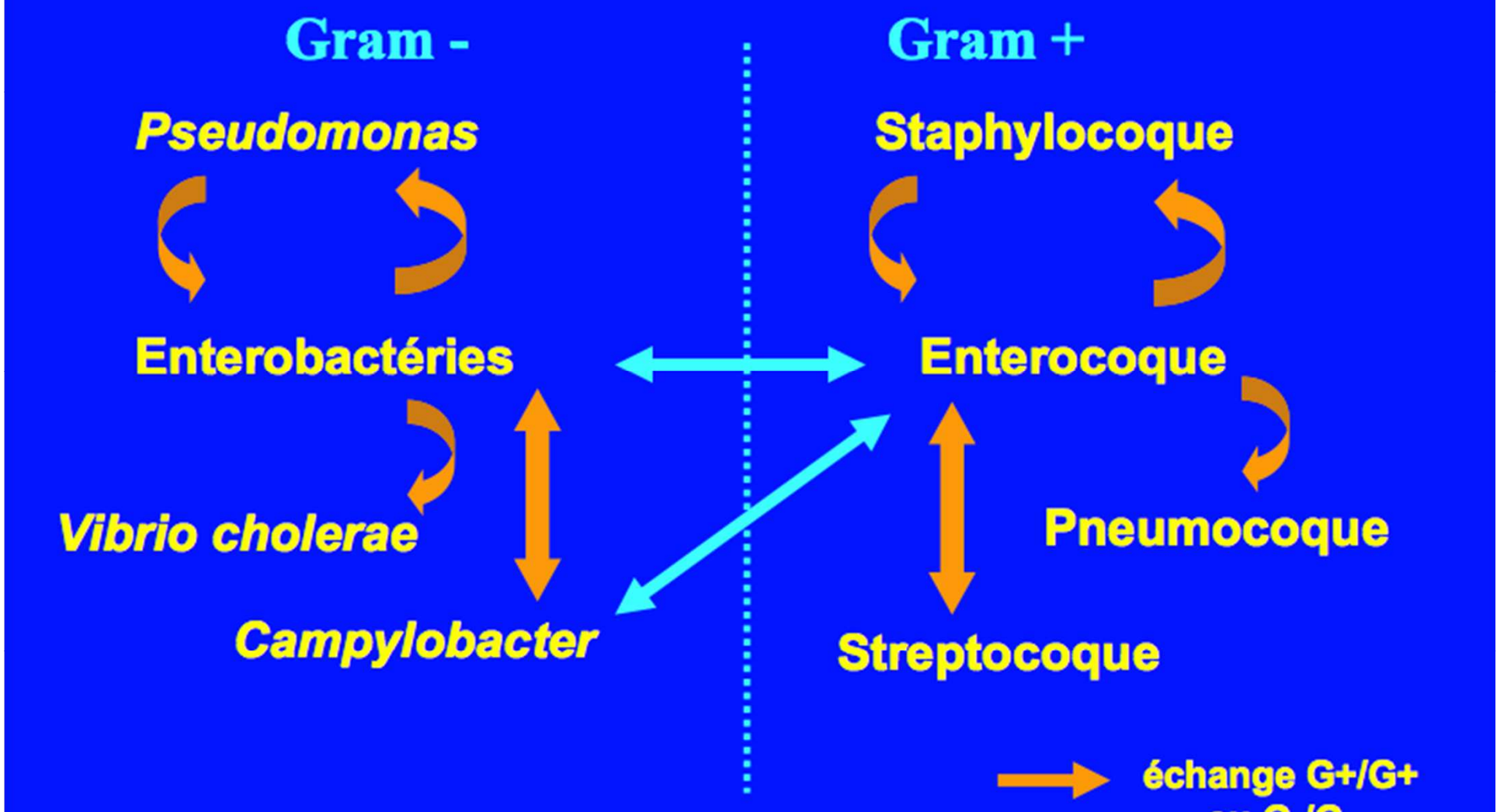
La résistance aux antibiotiques

- **Résistance acquise : est un fait inéluctable lié à la grande adaptabilité des bactéries**

Plasticité du génome bactérien

- ***Imagination*** **des bactéries pour trouver des solutions à des pressions de sélection environnementales**
  - ✓ **Mutations (transfert uniquement vertical ➔ descendance)**
  - ✓ **Acquisition de matériel de résistance (transfert vertical ET horizontal ➔ « les voisines »)**
    - o **Plasmides, transposon, intégrons**
    - o **éléments composites (multifonctions)**

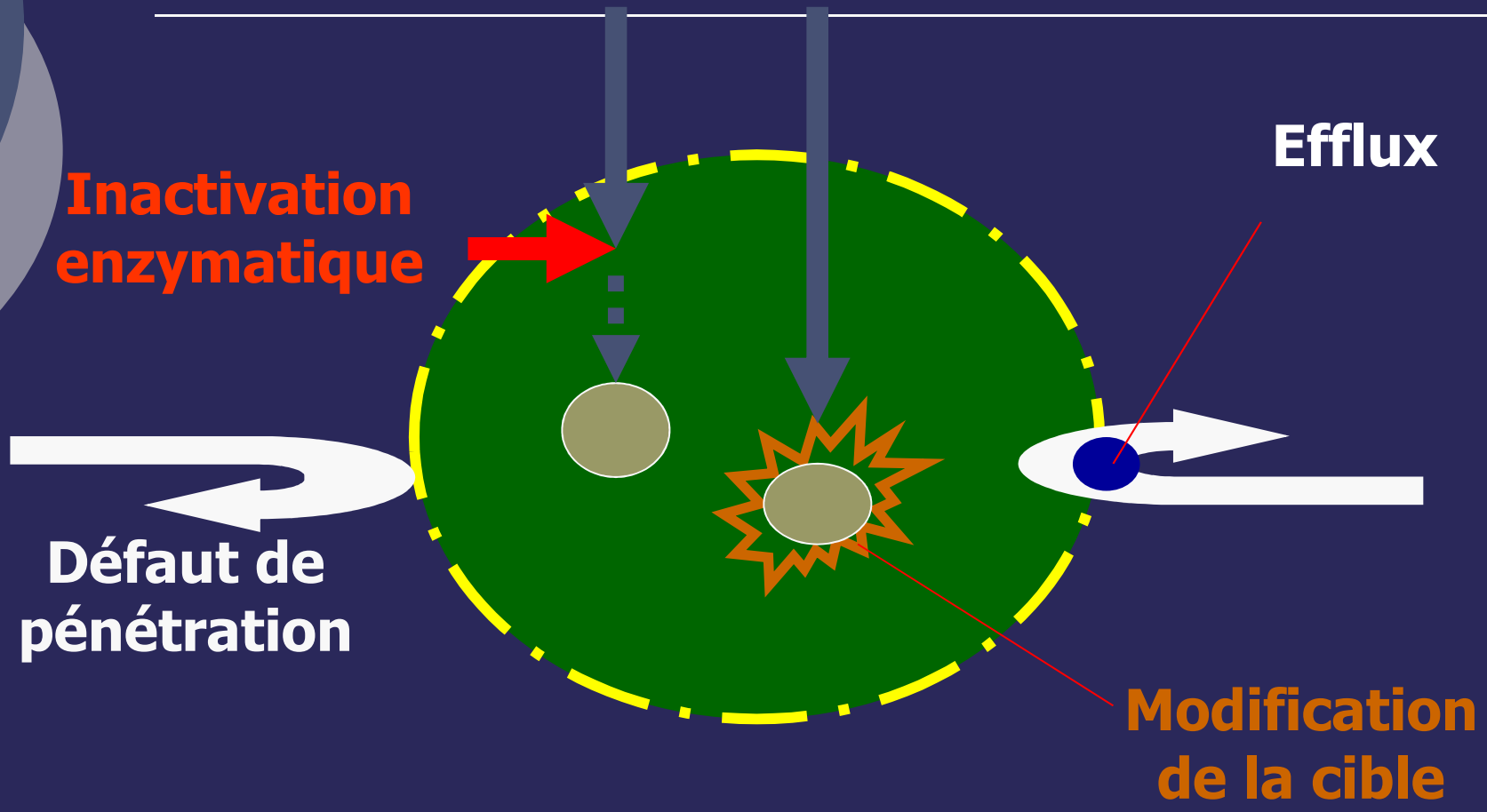
Echange connu de gènes de résistance entre différentes espèces bactériennes (Tenover CID 2001)

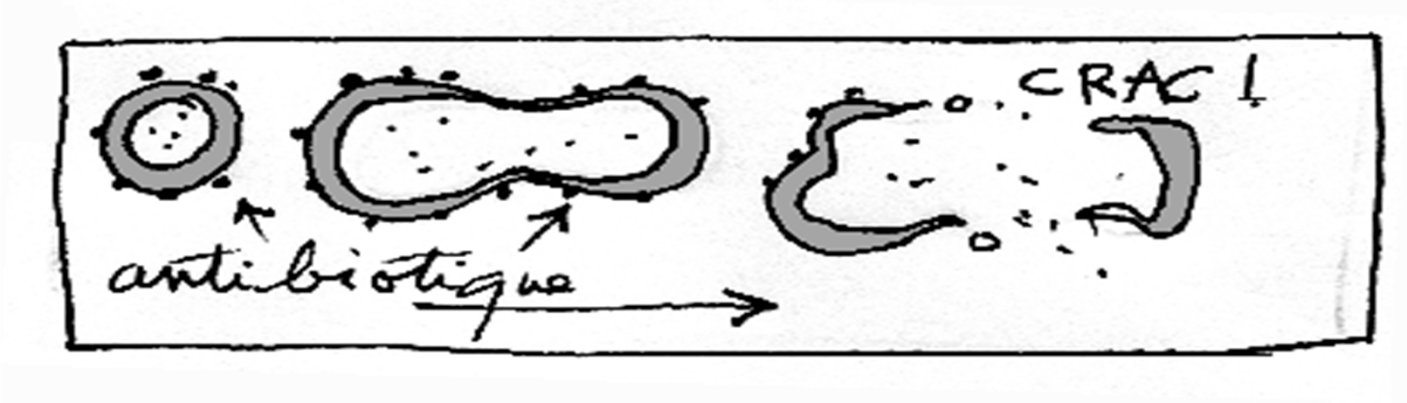


Sandra Fournier Nov 2011

Sandra Fournier,EOH/DPM/APHP, novembre 2011

Mécanismes de la résistance :





Les ATB : ne font pas de détail

- **Bactéries de l'environnement**
- **Flores commensales**
- **Bactéries pathogènes**

Consommation ATB

- **Massive : homme, animal, agriculture**
- **Evolutive : ↗ régulière de la consommation**

- **Dans ce contexte, les bactéries se sont facilement «adaptées» : les solutions de résistance étaient déjà toutes trouvées ou presque…**
- **Il n'y a pas une bactérie de plus sur terre (ni probablement une de moins) qu'avant l'utilisation des ATB...**
- **MAIS elles sont plus résistantes, avec transfert de résistance aux bactéries pathogènes…**

Situation dangereuse

- **Efficacité des ATB s'érode progressivement**
- **Mais temps qu'il existe 1 ATB actif, les cliniciens peuvent soigner les patients**
- **Comme c'est presque toujours encore le cas la situation n'est en apparence pas trop inquiétante**
  Sauf que…

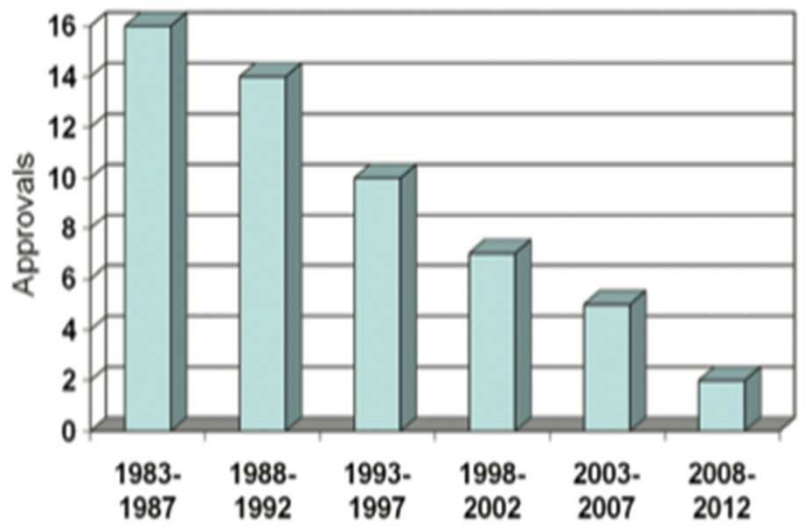
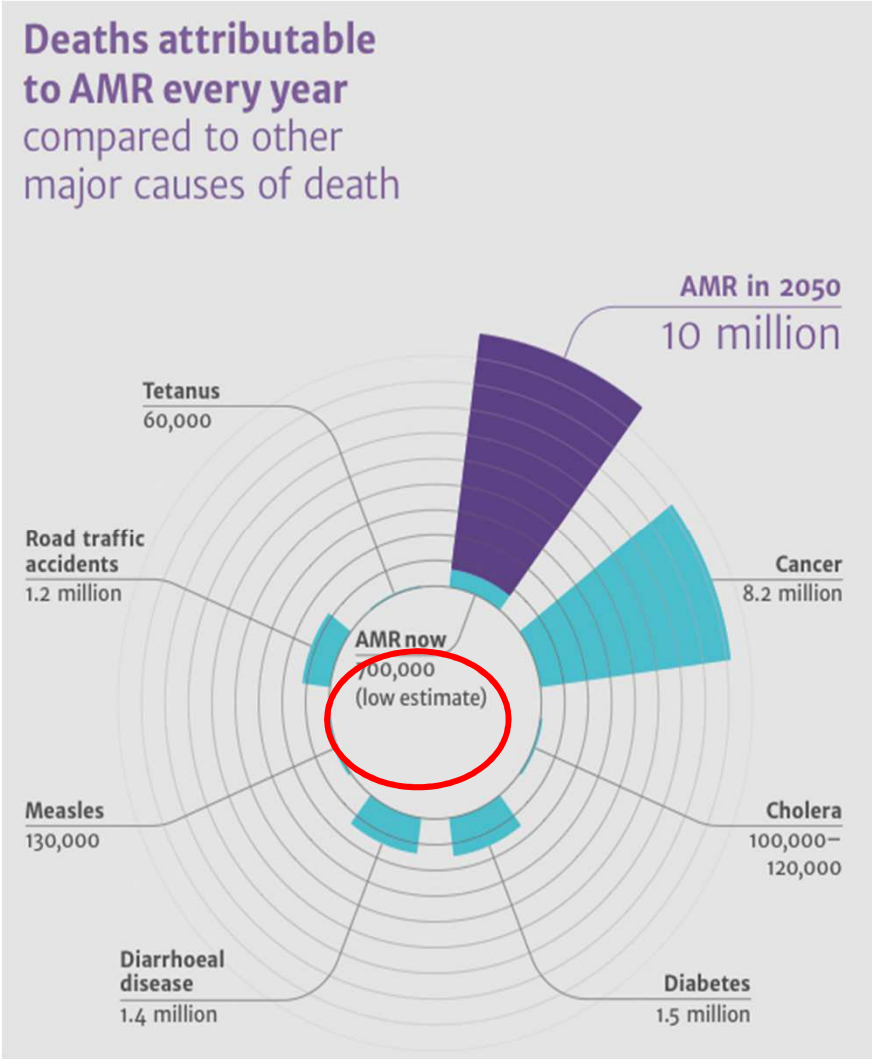
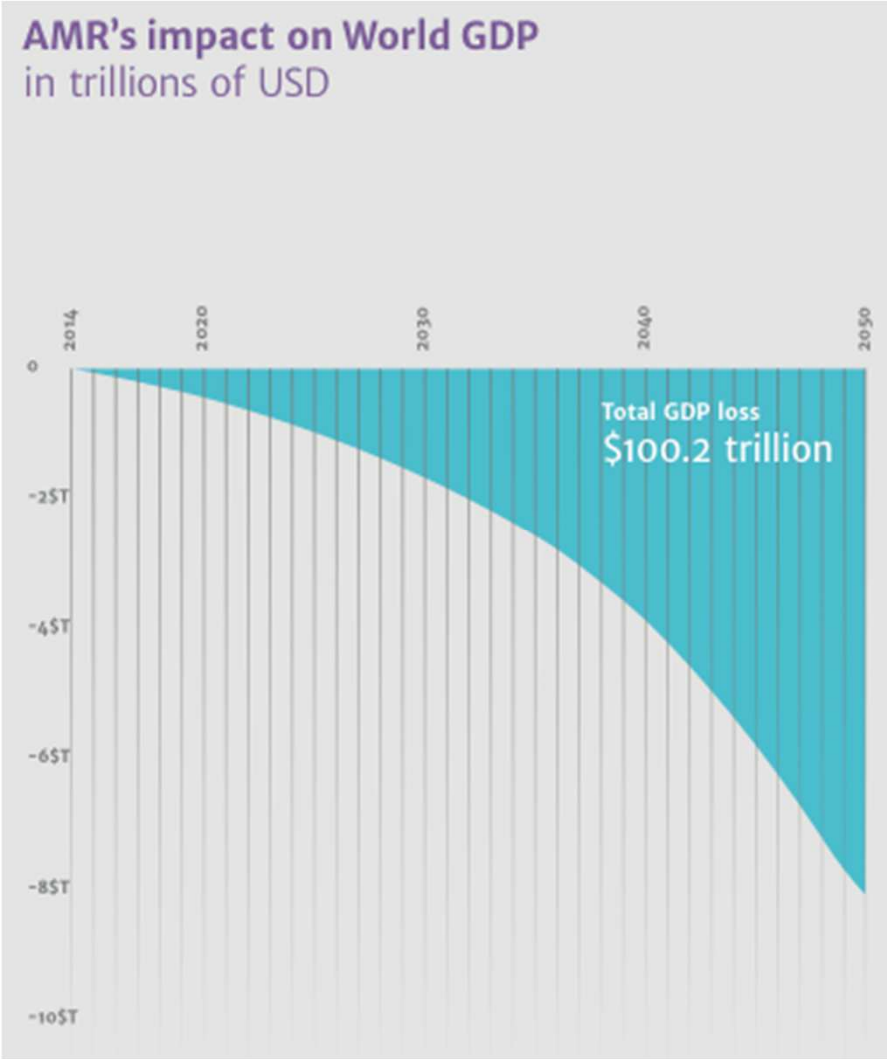


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].





Antimicrobial resistance : Tackling a crisis for health and wealth of nations
J O'Neil – Décembre 2014

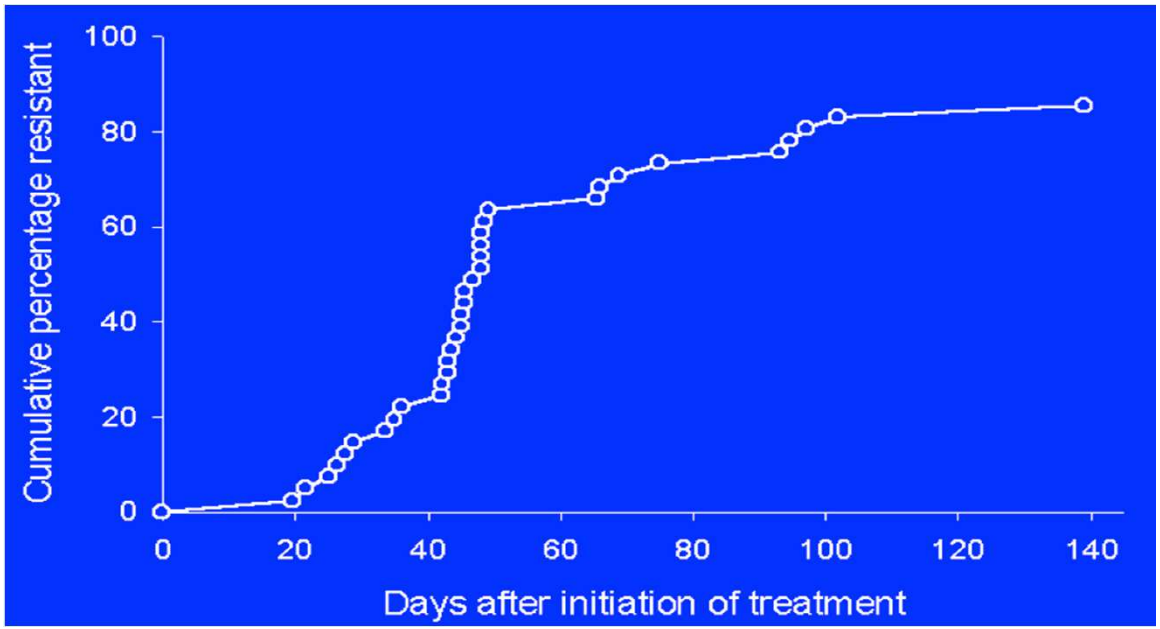
Deux mécanismes de fabrication de bactéries résistantes pathogènes

Direct

Sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux

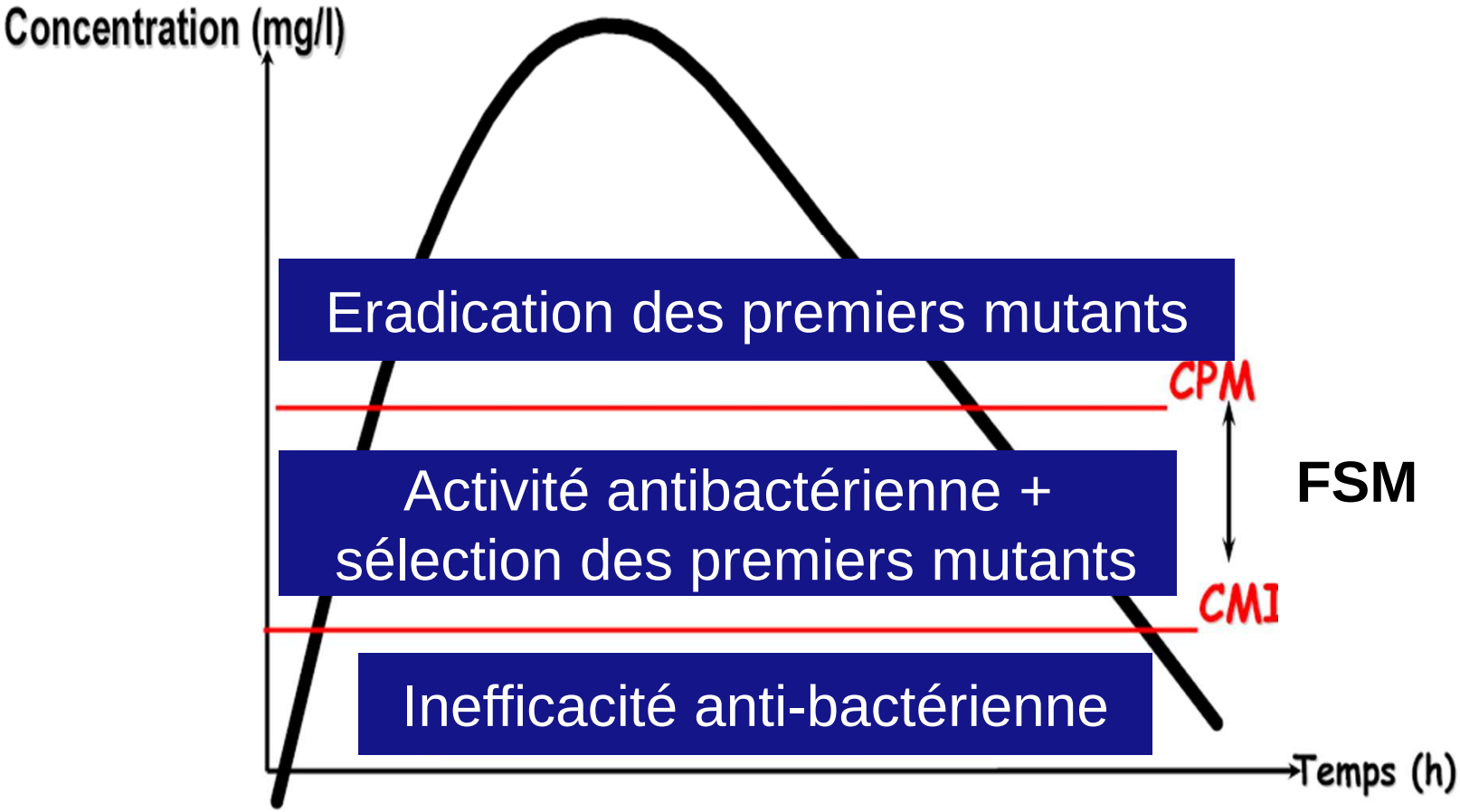
Apparition de la résistance par sélection de mutant au sein du foyer infectieux

- **Connu depuis les 1ers essais de la streptomycine (1947) dans la méningite tuberculeuse**
  - ✓ 100 % mortalité
  - ✓ miracle des premiers patients qui « ressuscitent »
  - ✓ MAIS rechute rapide chez la plupart d'entre eux



BMJ 1948; 2 . 769

Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R



Drlica Rev Med Microbiol 2004

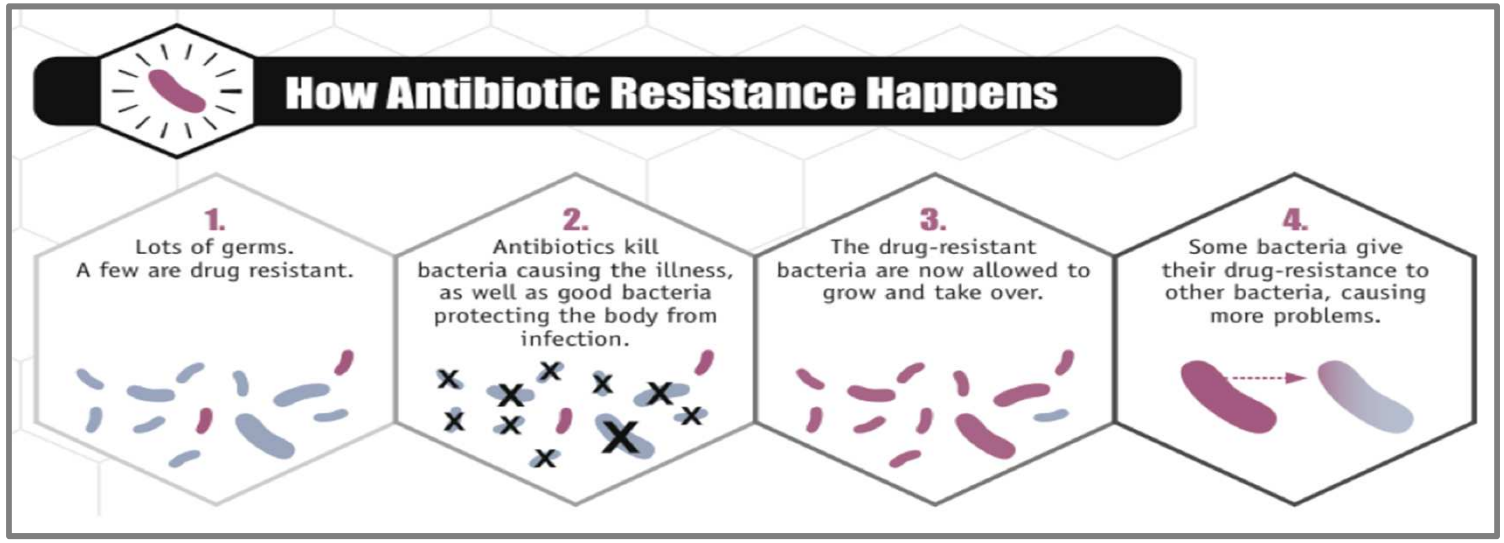
Deux mécanismes de fabrication de bactéries résistantes pathogènes

Direct

Sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux

Indirect

Sélection de bactéries résistantes au sein des flores commensales, puis transfert aux bactéries pathogènes



- **Taille de la population bactérienne : conditionne la probabilité de présence de mutants-R au sein de la population-S**

- **Importance de la posologie de la PK de diffusion ATB dans le foyer**

  ➔ Optimisation Pk/Pd

Emergence de la résistance au niveau du site infectieux et de la flore commensale

Site infectieux

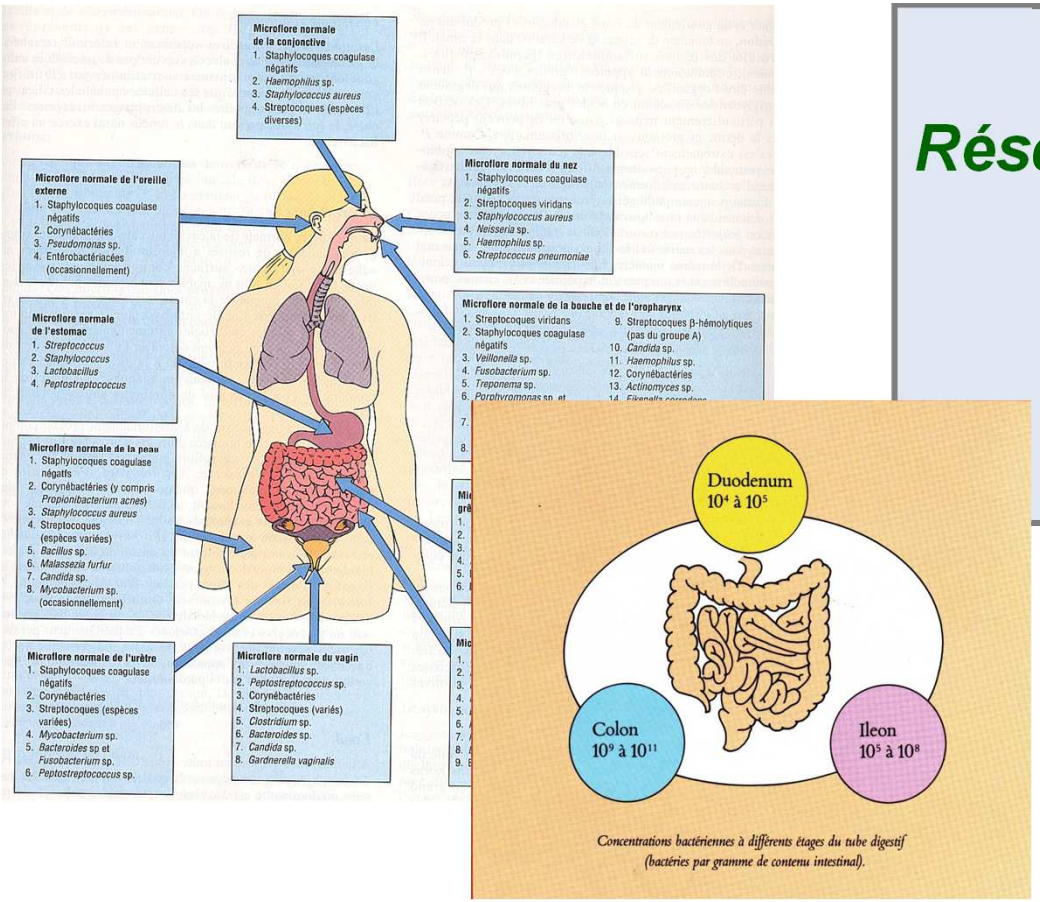
1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries (10^8-10^{10})
3. Un seul mécanisme de résistance (mutations)
4. Seulement chez les patients réellement infectés.

Flore commensale

1. Des centaines d'espèces
2. Grand nombre de bactéries (10^{14})
3. Mécanisme multiples de résistance
4. Tous les sujets traités

Flores humaines

- **Corps humain : 10^{13} cellules**
- **Flores de la peau et des cavités : 10^{14} bactéries**



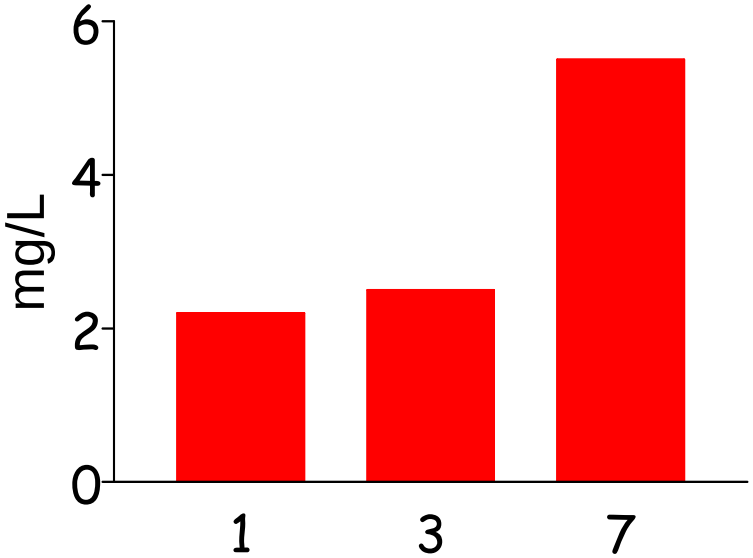
Notre « Microbiome »

Réservoir de gènes microbiens

- **100 000 milliards bactéries/1 humain !**
- **500 à 10^3 espèces**
- **Qui interagissent…**

Les antibiotiques diffusent au niveau de tous les écosystèmes : la ciprofloxacine

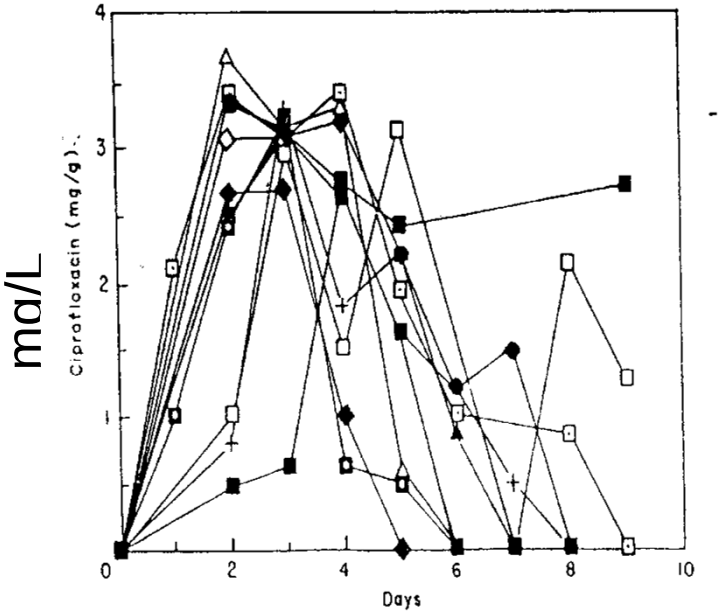
Sweat levels
750 mg bid X 7d



Days after first dose

Hoiby et al. Lancet 1997 349 :167

Fecal levels
750 mg once

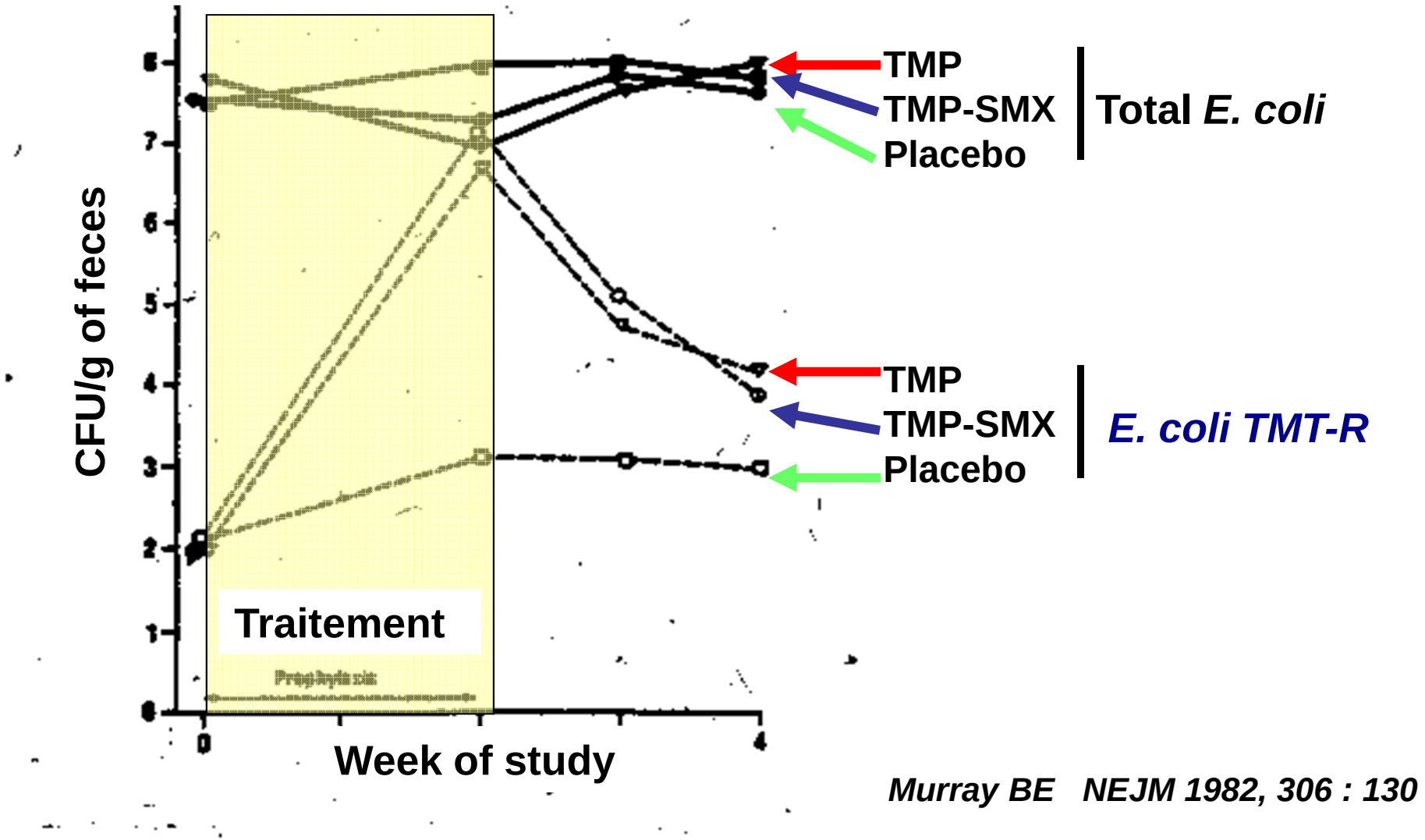


Days after single dose

Pecquet et al JAC 1990 26 : 125

Bien entendu, l’indication (justifiée ou non) de la prescription n’a rien à voir dans l’affaire…

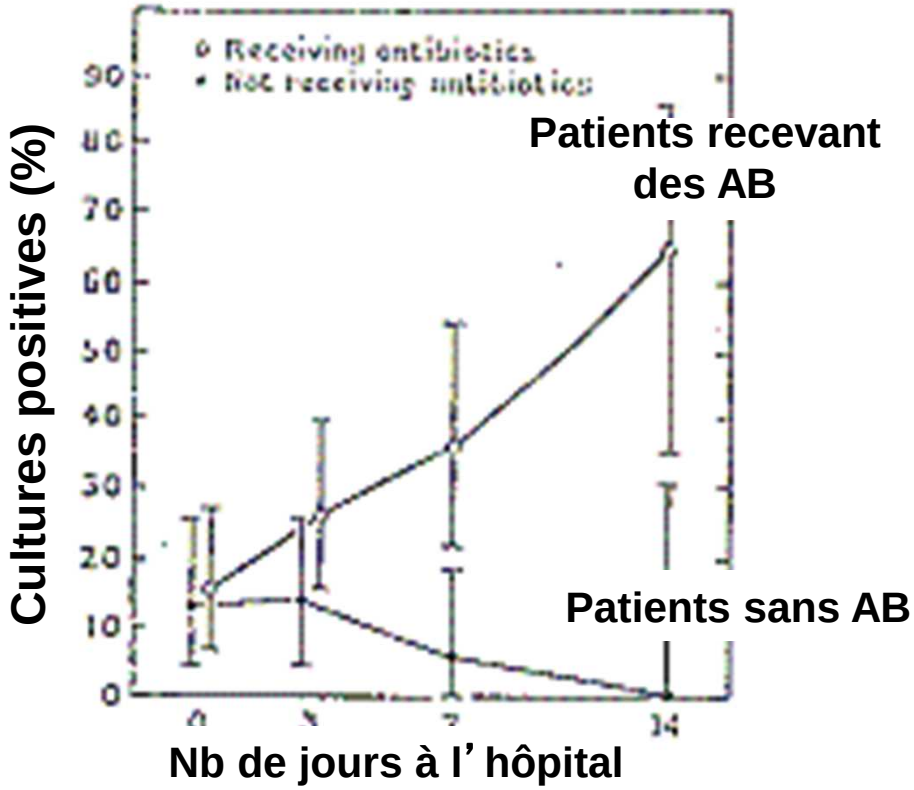
Emergence of High-Level Trimethoprim Resistance in Fecal *Escherichia coli* during Oral Administration of Trimethoprim or Trimethoprim-Sulfamethoxazole



Murray BE NEJM 1982, 306 : 130

FACTORS INFLUENCING COLONISATION AND ANTIBIOTIC-RESISTANCE PATTERNS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN HOSPITAL PATIENTS

- **56 patients admis en médecine**
- **Colonisation mains et gorge par *Klebsiella spp***



Sur les 15 souches R

↓

14 sont isolées chez patients recevant des AB

Pollack M Lancet 1972; 300 :668

Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients

Réanimations CHU Bichat

- **Etude cas/témoin**
- **36 pts ayant acquis colonisation intestinal à BGN pénèmes-R**

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified): Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)	Univariate OR[b]	Univariate P[c]	Multivariate OR[d]
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (16.7)	4.4 (1.1–20.5)		5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	18 (50.0)	8 (22.2)	6.0 (1.7–23.3)		7.8 (2.4–29.8)

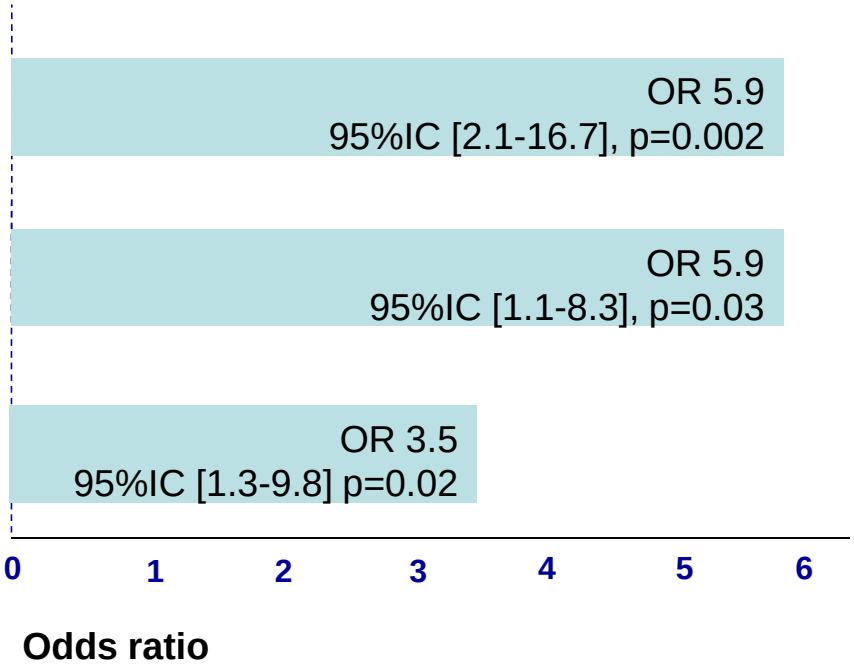
Armand-Lefèvre L AAC 2013

Low Dosage and Long Treatment Duration of β-Lactam

Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

- **Etude du portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) chez 941 enfants de 3 à 6 ans**

Augmentation du risque de portage de PRP avec



Sous-dosage en ß- lactamine

Prise de ß-lactamine orale dans les 30 jours précédents

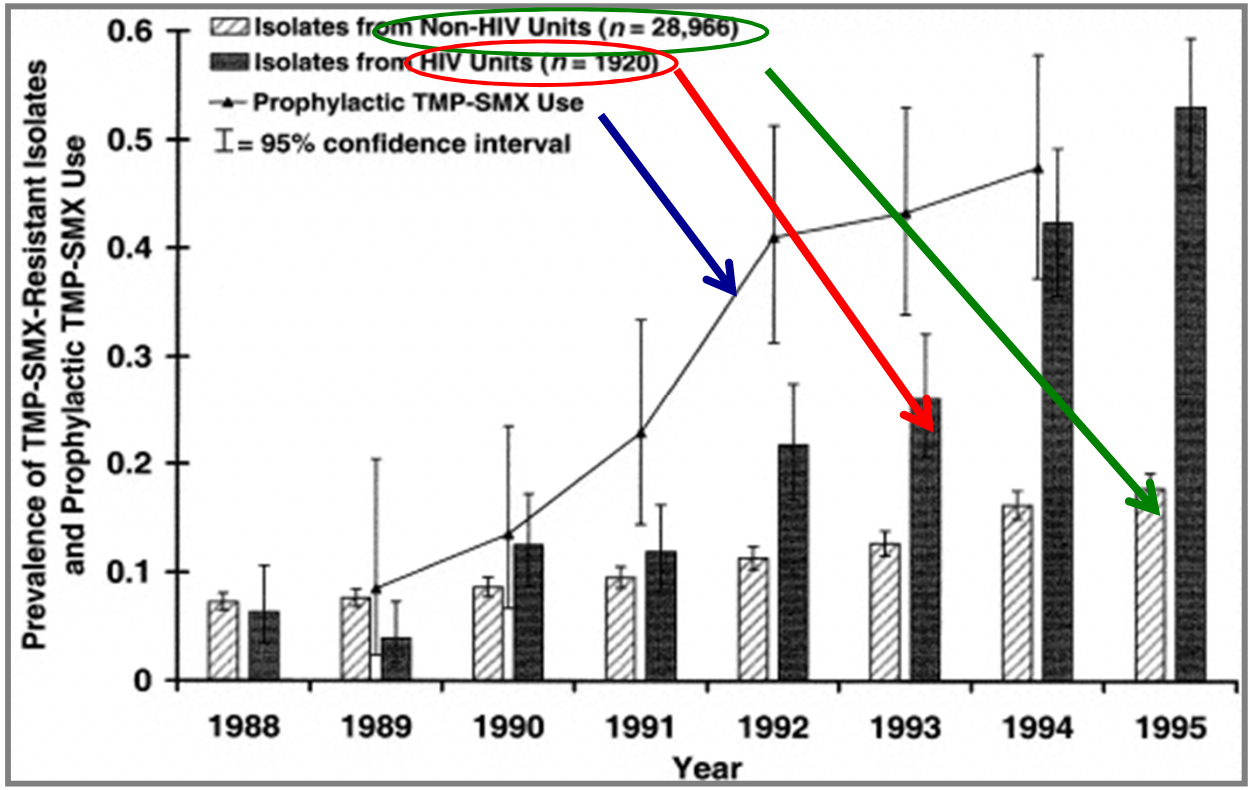
Durée > 5 jours

Guillemot et al, JAMA 98; 279: 365-70

Relation entre résistance bactérienne et consommation d’antibiotiques à l’échelon collectif

Emergence of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Resistance in the AIDS Era

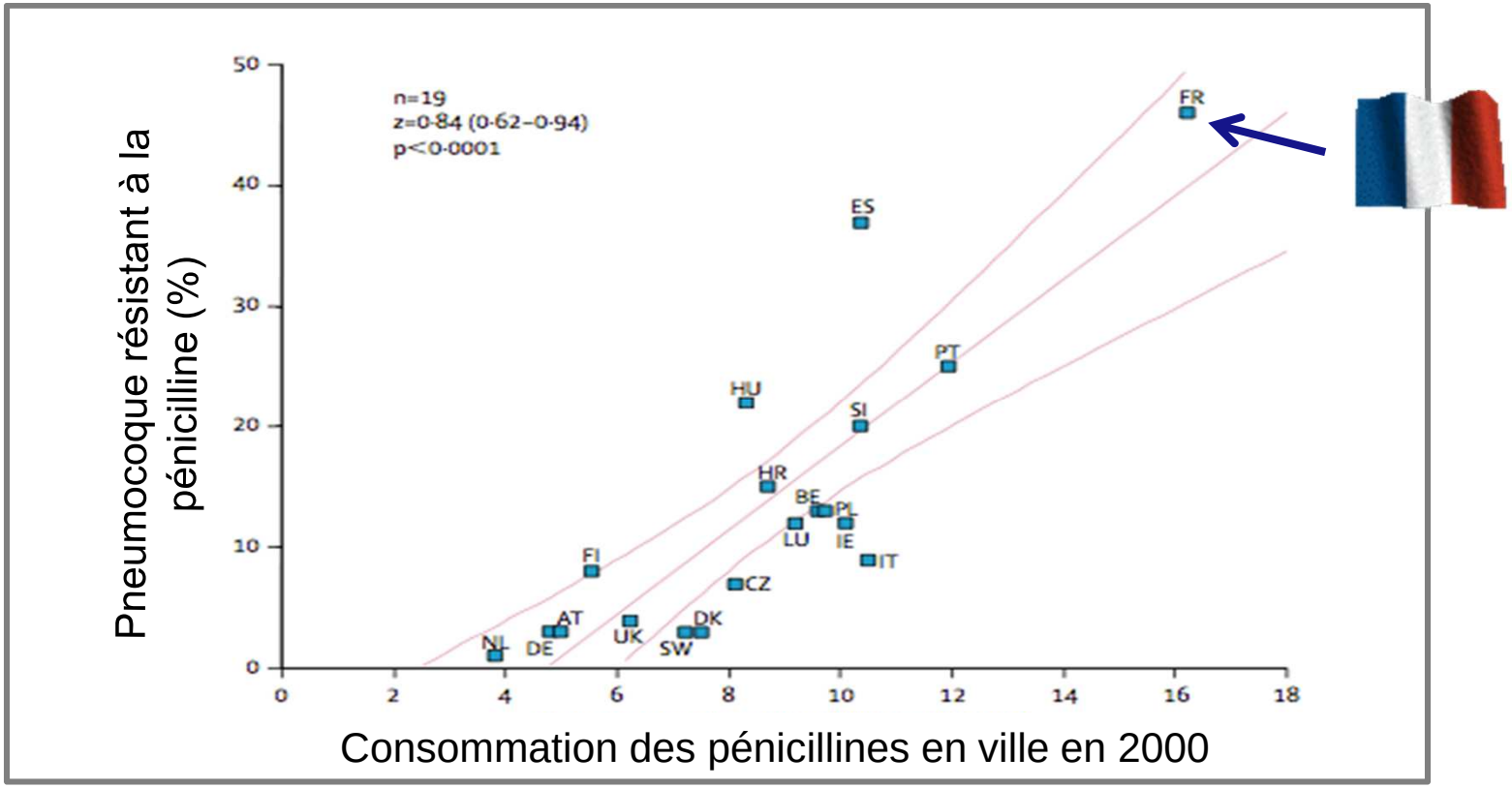
- **San Francisco General Hospital**
- **Prophylaxie de la pneumocystose et prévalence des *S. aureus* et de 7 entérobactérie TMP/SMX – R**



Martin JM JID, 1999; 180 : 1809

Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study

Pneumocoque pénicilline-R et consommation des pénicillines en Europe

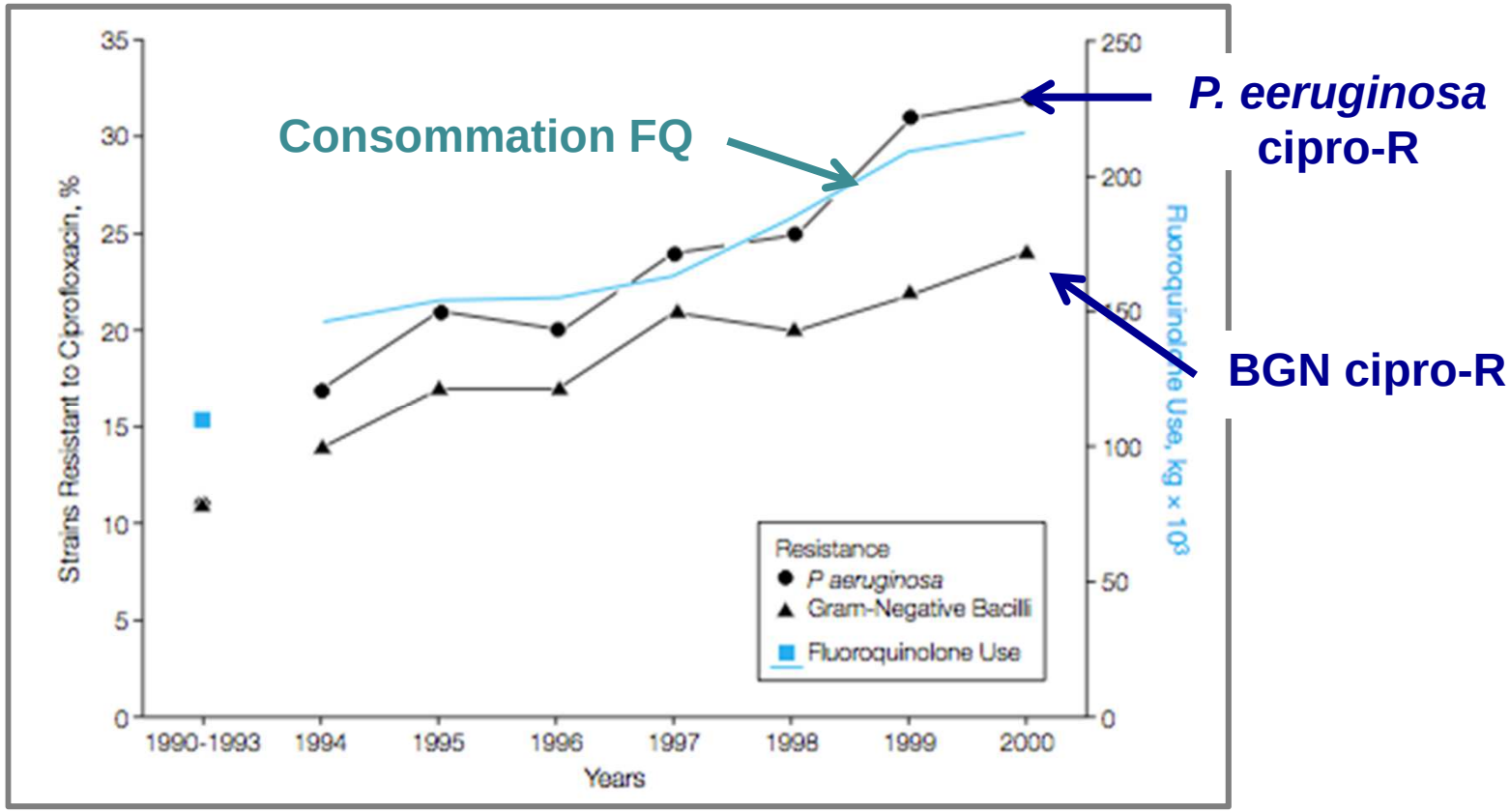


ESAC* Goossens H *Lancet 2005;365:579-87

Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units

Implications for Fluoroquinolone Use

77 services de réanimation

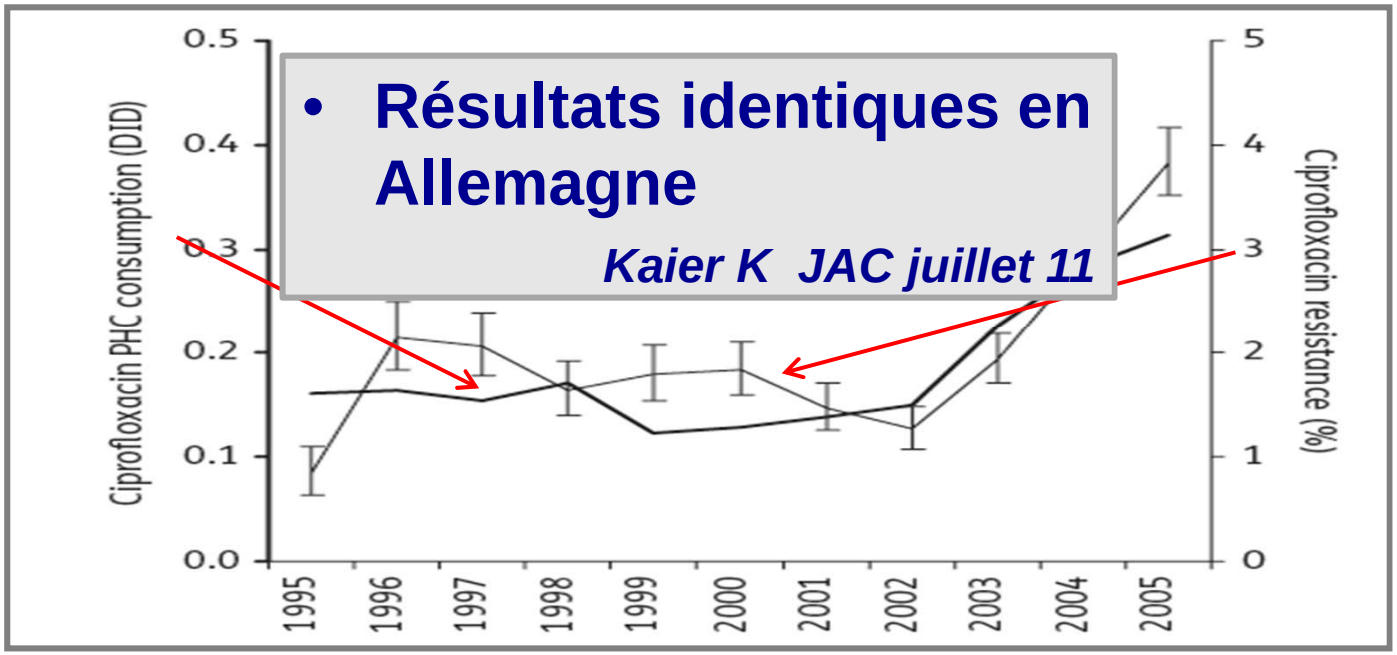


Neuhauser MM JAMA 2003; 289:885

Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance

Danemark

- **2000 : ↗ du remboursement des médicaments**
- **2001 : 1er générique de ciprofloxacine**
- **2002-2003 : 10 génériques sur le marché**
  prix médian ciprofloxacine ↘ de 53 %



- **Résultats identiques en Allemagne**

Kaier K JAC juillet 11

Jensen US JAC 2010; 65: 1286

Contrôle de l’émergence de la résistance dans les flores commensales

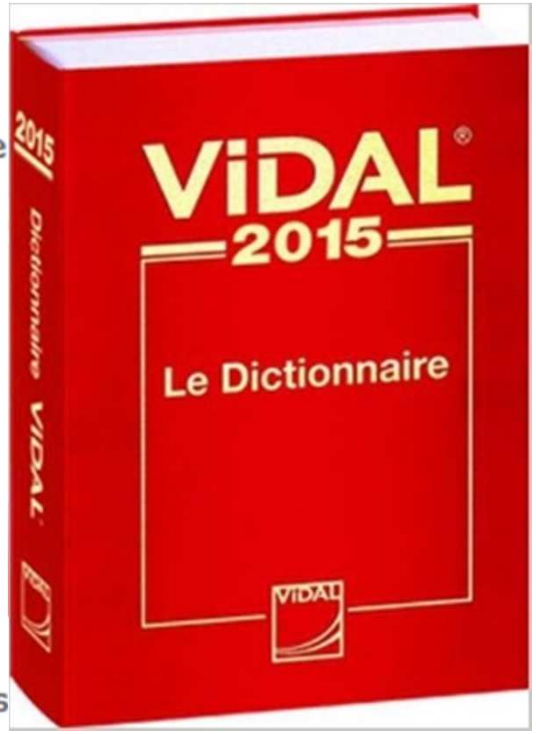
- **Il est peu probable que l’on reviennne en arrière**
- **Choisir l’ATB**

Le Dictionnaire VIDAL 2015

La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.



Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.

Contrôle de l'émergence de la résistance dans les flores commensales

- **Il est peu probable que l'on revienne en arrière**
- **Choisir l'ATB**
  - ✓ **limiter « en priorité » l'utilisation des carbapénèmes et des FQ**
  - ✓ **pas de FQ si 1er niveau de R**
  - ✓ **pas de C3G orale**
  - ✓ **réduire la consommation des C3G**
  - ✓ **céfotaxime plutôt que ceftriaxone**
  - ✓ **…**
- **Optimiser les prescriptions (posologie, Pk/Pd, dosages, durée de traitement…)**
- **Diminuer la consommation ATB**

Role +++ du référent ATB

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SPILF ***Juin 14***

1. **Comment suivre le lien existant entre la résistance des bactéries et la consommation des antibiotiques en réanimation ?**
2. **Quelles données microbiologiques et comment les utiliser pour un moindre usage des antibiotiques ?**
3. **Comment choisir l'antibiothérapie pour limiter la consommation des antibiotiques ?**
4. **Comment optimiser l'administration des antibiotiques ?**
5. **Comment réévaluer(désescalade) et diminuer la durée des traitements antibiotiques ?**

EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPENEMES

GUIDE METHODOLOGIQUE

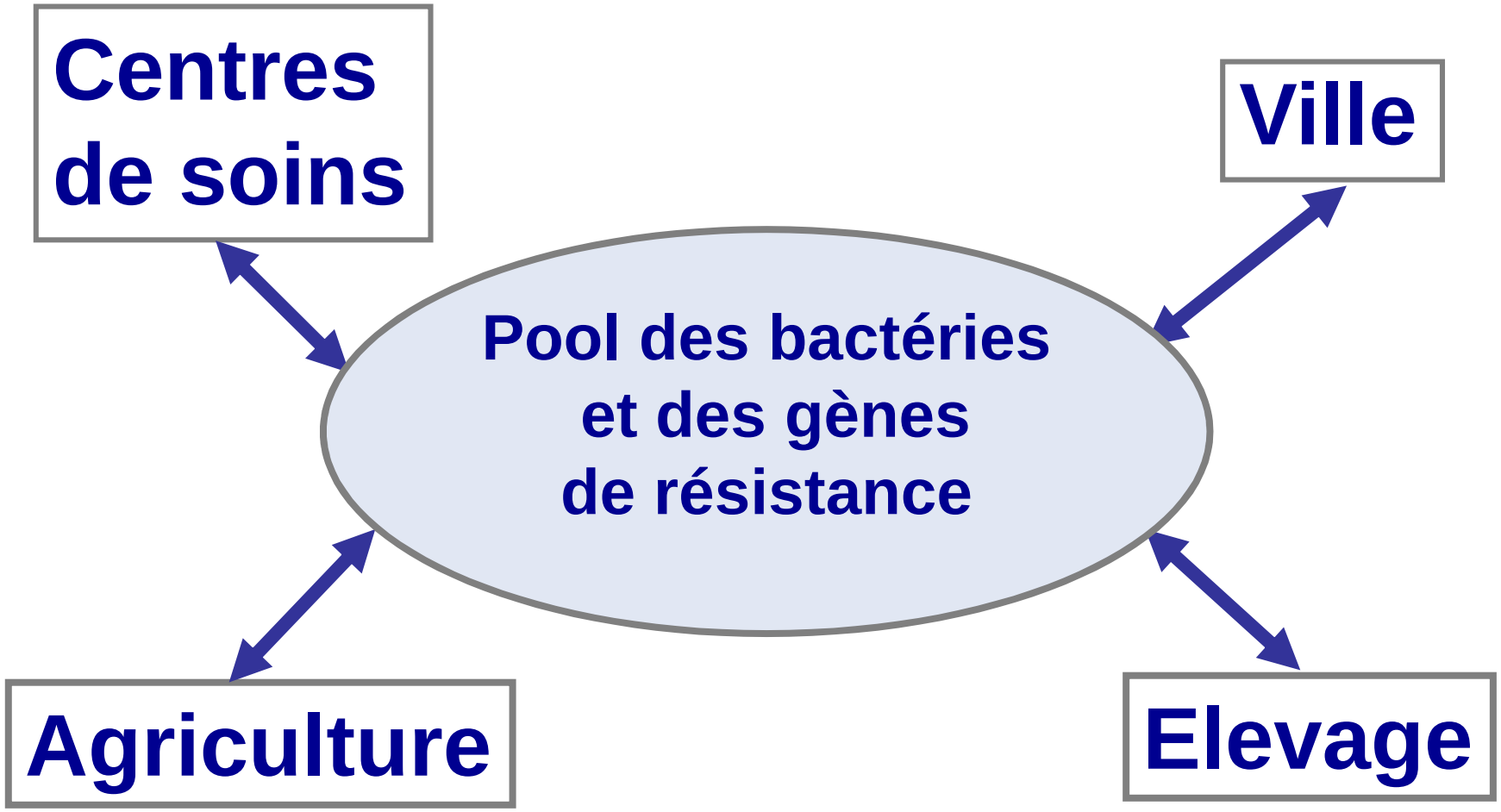
VERSION 14 MAI 2014

GROUPE DE TRAVAIL CCLIN SUD-OUEST/SPILF/ONERBA: S. ALFANDARI, C. BERVAS, C. CALAS, B. CASTAN, C. DUMARTIN, R. GAUZIT, A. LEPAPE, PH. LESPRIT, Y. PÉAN , M. PEFAU, A. RICHÉ, J. ROBERT, E. VARON.

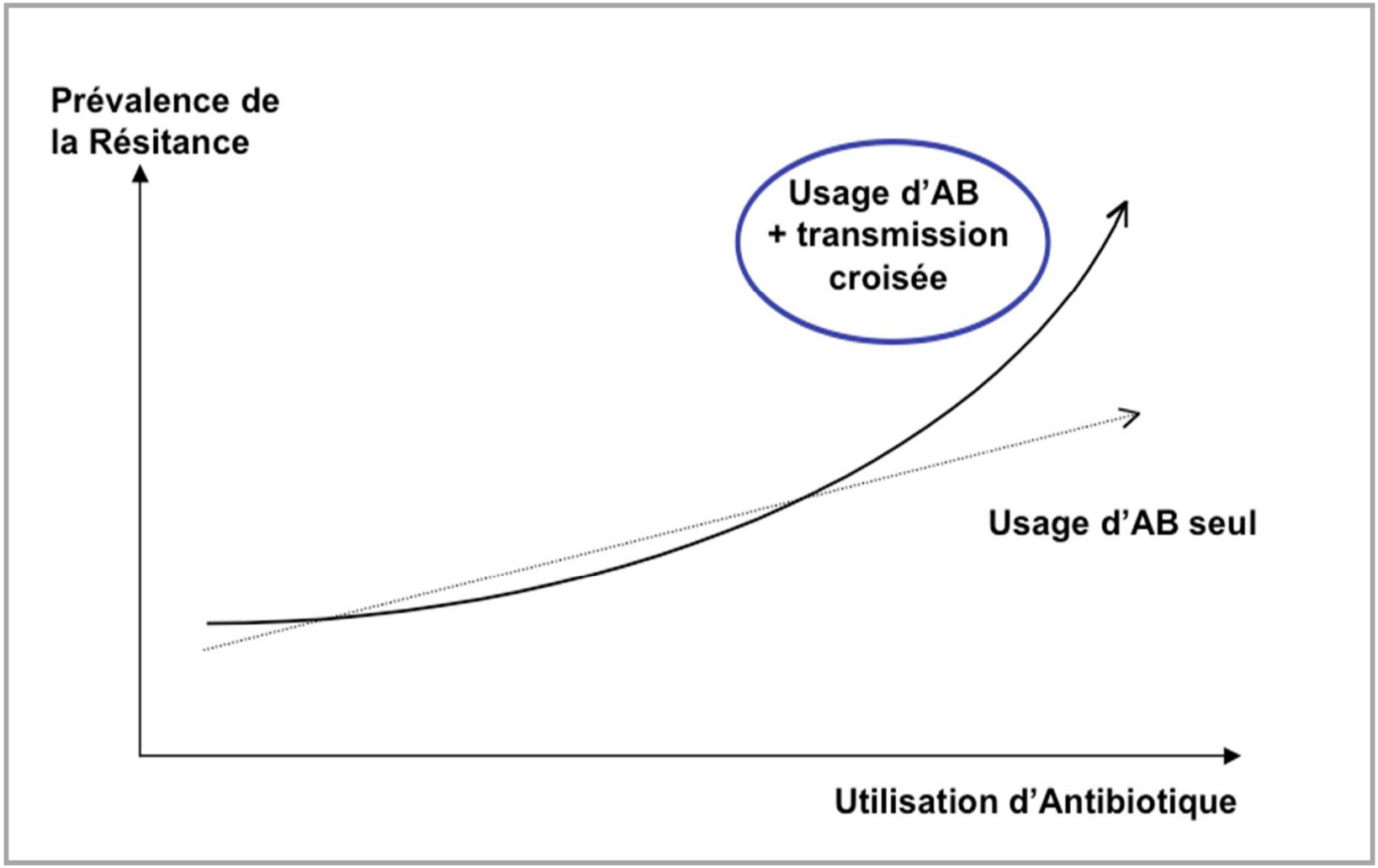
GROUPE DE LECTURE : C. BRUN-BUISSON, C. CORDONNIER, E. LENGLINE, PF. PERRIGAULT

- **Objectifs : analyser la conformité de 2 critères :**
  - ✓ **indication des prescriptions CBP**
  - ✓ **ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme**
- **Identifier les axes de travail pour réduire ou améliorer la prescription de carbapénèmes**
- **Sensibiliser au bon usage des CBP,**

Les écosystèmes microbiens interagissent



Transmission croisée et hygiène



Comparaison de la résistance chez les entérobactéries fécales de porchers et de non porchers n'ayant pas pris d'antibiotiques depuis un mois .

VS

Sujets appariés pour le sexe, l'age, le canton de résidence (n=112/groupe).

Aubry-Damon *et al.*, ICAAC 2002

Rapport de prévalence du portage d'entérobactéries résistantes porchers/non porchers

Antibiotique	Rapport de prévalence	95% CI	P
A. nalidixique	7.45	2.31-24.03	<0.01
Gentamicine	4.86	1.09-21.62	0.02
Chloramph.	2.08	1.17-3.69	<0.01
Streptomycine	1.42	1.11-1.81	<0.01
Ampicilline	1.25	0.99-1.59	0.06
Kanamycine	1.15	0.70-189	0.59

Aubry-Damon *et al.*, ICAAC 2002

Relation entre usage des antibiotiques et résistance bactérienne

- **Au niveau bactérien : relation évidente**

  Sélection de mutants, transconjugants, transformants

- **Au niveau individuel : relation évidente (homme, animal)**

  Dans le foyer infectieux : sélection de mutants

  Dans les flores (digestive, ORL, peau) sélection :

  - d'espèces,

  - de mutants, transconjugants, transformants

- **Au niveau collectif : relation qualitative nette**

  Relation quantitative plus difficile à établir

  Autre facteur essentiel : transmission croisée